

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-93520

(P2003-93520A)

(43) 公開日 平成15年4月2日 (2003. 4. 2)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

テームド (参考)

A 6 1 M 29/02

A 6 1 M 29/02

4 C 1 6 7

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2002-190317(P2002-190317)

(22) 出願日 平成14年6月28日 (2002. 6. 28)

(31) 優先権主張番号 特願2001-206665(P2001-206665)

(32) 優先日 平成13年7月6日 (2001. 7. 6)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 石井 直樹

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 外川 秀幸

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(74) 代理人 100080159

弁理士 渡辺 望 移 (外 1 名)

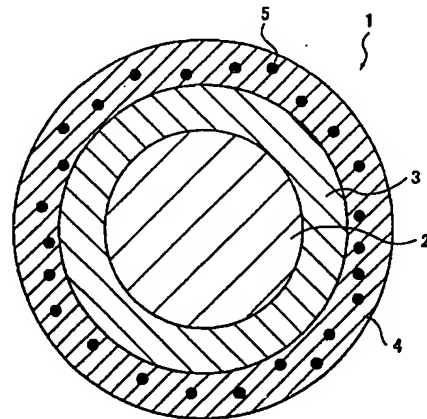
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スtent

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こることがなく、安定した状態で担持させることが可能であり、病変部に留置した後生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されることがなく、長期間にわたって少しずつ放出されるstentを提供する。

【解決手段】 stent本体1と、stent本体の表面に形成される生物学的生理活性物質徐放性コーティングとを含み、前記徐放性コーティングは、前記stent本体の表面に形成された生物学的生理活性物質層3と、該生物学的生理活性物質層を覆うように形成されたポリマー層4よりなり、前記ポリマー層は、水蒸気または水透過性のポリマーと、該ポリマー中に分散され、水蒸気または水を吸収した際に膨張する水膨張性物質5とを含み、前記ポリマー層は、前記水膨張性物質が水蒸気または水を吸収して膨張した際にひび割れが生じ、それにより生物学的生理活性物質が外部に放出されることを特徴とするstent。



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】生体内の管腔に留置するためのステントであって、

その両末端部が開口し、該2つの末端開口部の間に長手方向に延在する円筒状のステント本体と、

該ステント本体の表面に形成される生物学的生理活性物質の徐放性コーティングと、を含み、

前記徐放性コーティングは、前記ステント本体の表面に形成された生物学的生理活性物質層と、

前記生物学的生理活性物質層上に、該生物学的生理活性物質層を覆うように形成されたポリマー層よりなり、

前記生物学的生理活性物質層は、少なくとも一種類の生物学的生理活性物質を含み、

前記ポリマー層は、水蒸気または水透過性のポリマーと、該ポリマー中に分散され、水蒸気または水を吸収した際に膨張する水膨張性物質と、を含み、

前記ポリマー層は、前記水膨張性物質が水蒸気または水を吸収して膨張した際にひび割れが生じ、それにより前記生物学的生理活性物質層中の生物学的生理活性物質が前記ポリマー層を通過して、前記徐放性コーティングの外部に放出されることを特徴とするステント。

【請求項2】前記ステント本体が、金属材料で形成されていることを特徴とする請求項1に記載のステント。

【請求項3】前記ステント本体が、高分子材料で形成されていることを特徴とする請求項1に記載のステント。

【請求項4】前記生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質のみで形成されていることを特徴とする請求項1ないし3のいずれかに記載のステント。

【請求項5】前記生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質に加えて、該生物学的生理活性物質層に粘着性を付与する追加成分を含むことを特徴とする請求項1ないし3のいずれかに記載のステント。

【請求項6】前記生物学的生理活性物質が、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、インテグリン阻害剤、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗剤、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシinkinase阻害剤、抗血小板薬、血管平滑筋増殖抑制薬、抗炎症剤、生体由来材料、インターフェロン、NO産生促進物質のいずれかであることを特徴とする請求項1ないし5のいずれかに記載のステント。

【請求項7】前記ポリマー層を形成する水蒸気または水透過性のポリマーが、シリコン系ポリマー、セルロース系ポリマー、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル系ポリマー、アクリル系ポリマー、熱可塑性エラストマーからなる群から選択されることを特徴とする請求項1ないし6のいずれかに記載のステント。

【請求項8】前記水膨張性物質が、分子量1000以下の低分子量の塩であることを特徴とする請求項1ないし

7のいずれかに記載のステント。

【請求項9】前記低分子量の塩が、生体内に存在する塩であることを特徴とする請求項8に記載のステント。

【請求項10】前記低分子量の塩が、塩化ナトリウムであることを特徴とする請求項8または9に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血管、胆管、気管、食道、尿道などの生体内の管腔に生じた狭窄部もしくは閉塞部に留置することにより、これら病変部を開閉状態に維持するステントに関する。より具体的には、ステント表面から病変部の再狭窄抑制効果を有する生物学的生理活性物質を徐放、すなわち少量ずつ長期間にわたって放出することにより、これら病変部を長期にわたって開閉状態に維持することができるステントに関する。

【0002】

【従来の技術】一つの例として、虚血性心疾患に適用される血管形成術について説明する。我が国における食生活の欧米化が、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）の患者数を急激に増加させていることを受け、それらの心疾患を治療する方法として経皮的経血管的冠動脈形成術（PTCA）が施行され、飛躍的に普及してきている。現在では、技術的な発展により適用症例も増えており、PTCAが始まった当時の限局性（病変の長さが短いもの）で一枝病変（1つの血管にのみ狭窄がある病変）のものから、より遠位部で偏心的で石灰化しているようなもの、そして多枝病変（2つ以上の血管に狭窄がある病変）へとPTCAの適用が拡大されている。PTCAとは、患者の脚または腕の動脈に小さな切開を施してイントロデューサーシース（導入器）を留置し、イントロデューサーシースの内腔を通じて、ガイドワイヤを先行させながら、ガイドカテーテルと呼ばれる長い中空のチューブを血管内に挿入して冠状動脈の入口に配置した後ガイドワイヤを抜き取り、別のガイドワイヤとバルーンカテーテルをガイドカテーテルの内腔に挿入し、ガイドワイヤを先行させながらバルーンカテーテルをX線造影下で患者の冠状動脈中の血管の狭窄部または閉塞部である病変部まで進めて、バルーンを病変部内に位置させて、その位置で医師がバルーンを所定の圧力で30～60秒間、1回或いは複数回膨らませる手技である。これにより、病変部の血管内腔は拡張され開閉状態を維持し、それにより血管内腔を通る血流は増加する。しかしながら、カテーテルによって血管壁が傷つけられたりすると、血管壁の治癒反応である血管内膜の増殖が起こり30～40％程度の割合で再狭窄が報告されている。

【0003】この再狭窄を予防する方法は、これまで確立されるに至っていないが、ステントやアテローム切除カテーテル等の器具を用いる方法等が検討され、ある程度の成果をあげている。ここで言うステントとは、血管

あるいは他の管腔が狭窄もしくは閉塞することによって生じる様々な疾患を治療するために、その狭窄部もしくは閉塞部である病変部を拡張し、その内腔を開存状態に維持するためにそこに留置することができる中空管状の医療用具である。それらの多くは、金属材料または高分子材料よりなる医療用具であり、例えば金属材料や高分子材料よりなる中空管状体の側面に細孔を設けたものや、金属材料のワイヤや高分子材料の繊維を編み上げて円筒形に成形したもの等様々な形状のものが提案されている。ステント留置の目的は、PTCA等の手技を施した後に起こる再狭窄の予防、およびその低減化を狙ったものであるが、これまでのところステントのみでは狭窄を顕著に抑制することができていないのが実状である。

【0004】そして近年では、このステントに抗癌剤等の生物学的生理活性物質を担持させることによって、管腔内のステントを留置した部位でこの生物学的生理活性物質を局所的に徐放させ、再狭窄率の低減化を図る試みが盛んに提案されている。例えば、特開平8-33718号公報にはステント本体の表面に治療のための物質（生物学的生理活性物質）とポリマーの混合物をコーティングしたステントが、また特開平9-99056号公報にはステント本体の表面に対生物作用材料層（生物学的生理活性物質層）を設け、さらにこの対生物作用材料層の表面にポリマー製の多孔質材料層を設けたステントが、それぞれ提案されている。

【0005】しかしながら、特開平8-33718号公報で提案されているステントは、治療のための物質（生物学的生理活性物質）がポリマー中に取り込まれているため、ポリマーが生物学的生理活性物質に対して化学的に作用することで生物学的生理活性物質が分解、劣化してくるという問題、すなわち生物学的生理活性物質の安定性という点で問題が生ずる。一例を挙げると、ポリ乳酸をポリマーとして選択した場合、ポリ乳酸は生体内で分解される性質を持つため、単に生物学的生理活性物質を体内で放出するという点では優れた機能を発揮するが、一方でこのポリ乳酸は分解される時に酸を発生するという性質を持っている。従って、生物学的生理活性物質として酸に弱いものを選択した場合、ポリ乳酸が分解されることにより、生物学的生理活性物質が分解、劣化してくるという問題が生ずる。また、生体内での分解速度が速いポリマーを選択した場合、短期間（留置後、数日内）で生物学的生理活性物質が全て放出してしまうため、血管内腔の再狭窄を充分抑制することができないという問題が出てくる。従って、生物学的生理活性物質の分解、劣化を避け、なおかつ生物学的生理活性物質が長期間（留置後、数週間から数ヶ月）にわたって放出されるようにするために、特開平8-33718号公報で提案されているタイプのステントは、ポリマーと生物学的生理活性物質の組み合わせという点で、選択範囲が限定されるという問題がある。

【0006】一方、特開平9-99056号公報で提案されたステントは、対生物作用材料層（生物学的生理活性物質層）とポリマー層が別の層に分かれているため、ポリマーによる生物学的活性物質の分解、劣化という点では不安はないが、生物学的生理活性物質を覆っているポリマー層に多孔体を使用しているため、ポリマー層の一端から他端まで通路が形成されており、生体内に挿入する前の段階、すなわち製造された時点から、既に生物学的生理活性物質層がステント外雰囲気（ポリマー層の外側）にさらされていることになる。従って、このような構造のステントは、病変部に留置する前に、生物学的生理活性物質が多孔体の通路を通してステントの外側に放出してしまう可能性がある。また、病変部に留置した後も、生物学的生理活性物質が短期間（留置後、数日内）で急激に放出されるという現象、すなわち初期バーストが起こりやすく、生物学的生理活性物質を徐放、すなわち少量ずつ長期間（留置後、数週間から数ヶ月）にわたって放出させることが難しいという問題もあった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こることがなく、安定した状態でステント本体に担持させることが可能であり、なおかつ病変部に留置した後、生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されることがなく、生物学的生理活性物質を徐放、すなわち、長期間にわたって少しずつ放出することができるステントを提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】このような目的は、下記（1）～（10）の本発明により達成される。

【0009】（1） 生体内の管腔に留置するためのステントであって、その両末端部が開口し、該2つの末端開口部の間に長手方向に延在する円筒状のステント本体と、該ステント本体の表面に形成される生物学的生理活性物質の徐放性コーティングと、を含み、前記徐放性コーティングは、前記ステント本体の表面を覆うように形成された生物学的生理活性物質層と、前記生物学的生理活性物質層上に、該生物学的生理活性物質層を覆うように形成されたポリマー層よりなり、前記生物学的生理活性物質層は、少なくとも一種類の生物学的生理活性物質を含み、前記ポリマー層は、水蒸気または水透過性のポリマーと、該ポリマー中に分散され、水蒸気または水を吸収した際に膨張する水膨張性物質と、を含み、前記ポリマー層は、前記水膨張性物質が水蒸気または水を吸収して膨張した際にひび割れが生じ、それにより前記生物学的生理活性物質層中の生物学的生理活性物質が前記ポリマー層を通過して前記徐放性コーティングの外側に放出されることを特徴とするステント。

【0010】（2） 前記ステント本体が金属材料で形成されていることを特徴とする上記（1）に記載のステ

ント。

【0011】(3) 前記ステント本体が高分子材料で形成されていることを特徴とする上記(1)に記載のステント。

【0012】(4) 前記生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質のみで形成されていることを特徴とする上記(1)ないし(3)のいずれかに記載のステント。

【0013】(5) 前記生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質に加えて、該生物学的生理活性物質層に粘着性を付与する追加成分を含むことを特徴とする上記(1)ないし(3)のいずれかに記載のステント。

【0014】(6) 前記生物学的生理活性物質が、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、血管平滑筋増殖抑制薬、抗炎症剤、生体由来材料、インターフェロン、NO産生促進物質のいずれかであることを特徴とする上記(1)ないし(5)のいずれかに記載のステント。

【0015】(7) 前記ポリマー層を形成する水蒸気または水透過性のポリマーが、シリコン系ポリマー、セルロース系ポリマー、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル系ポリマー、アクリル系ポリマー、熱可塑性エラストマーからなる群から選択されることを特徴とする上記(1)ないし(6)のいずれかに記載のステント。

【0016】(8) 前記水膨張性物質が、分子量1000以下の低分子量の塩であることを特徴とする(1)ないし(7)に記載のステント。

【0017】(9) 前記低分子量の塩が、生体内に存在する塩であることを特徴とする(8)に記載のステント。

【0018】(10) 前記低分子量の塩が、塩化ナトリウムであることを特徴とする(8)または(9)に記載のステント。

【0019】

【発明の実施の形態】以下、本発明のステントを添付図面に示す好適な実施の形態に基づいて詳細に説明する。

【0020】本発明のステントは、ステント本体と、該ステント本体の表面を覆うように形成された徐放性コーティングと、を含む。図1は、本発明のステントの一態様を示す側面図であり、図2は図1の線A-Aに沿って切断した拡大横断面図、図3は図1の線B-Bに沿って切断した部分拡大縦断面図である。

【0021】図2および図3に示すように、本発明のステント1では、ステント本体を構成する線状部材2の表面上に、該ステント本体を覆うように生物学的生理活性

物質層3が形成されており、生物学的生理活性物質層3上には、該生物学的生理活性物質層3を覆うようにポリマー層4が形成されている。但し、生物学的生理活性物質層3は、ステント本体を構成する線状部材2の表面全体を覆うことは必ずしも必要ではなく、ステント本体を構成する線状部材2の表面の少なくとも一部を覆っていればよい。したがって、円筒体であるステント本体の外側表面に相当する線状部材2の表面のみが生物学的生理活性物質層3で覆われていたり、その反対にステント本体の内側表面に相当する線状部材2の表面のみが生物学的生理活性物質層3で覆われていたのでもよい。一方、生物学的生理活性物質層3は、必ずポリマー層4で覆われている。

【0022】ステント1を構成する各構成要素について、以下により詳細に説明する。ステント本体は、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体である。円筒体の側面は、その外側面と内側面とを連通する多数の切欠部を有し、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造になっており、血管のような脈管、または胆管等の生体管腔内に留置され、その形状を維持する。図1に示す態様において、ステント本体は、弾性線材2からなり、内部に切り欠き部を有する略菱形の要素11を基本単位とする。複数の略菱形の要素11が、略菱形の形状がその短軸方向に連続して配置され結合することで環状ユニット12をなしている。環状ユニット12は、隣接する環状ユニットと線状の弾性部材13を介して接続されている。これにより複数の環状ユニット12が一部結合した状態でその軸方向に連続して配置される。ステント本体(ステント)1は、このような構成により、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体をなしている。ステント本体(ステント)1は、略菱形の切り欠き部を有しており、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造になっている。

【0023】ただし、本発明において、ステント本体は図示した態様に限定されず、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体であって、その側面上に、外側面と内側面とを連通する多数の切欠部を有し、この切欠部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造を広く含む。このような径方向の拡張可能な構造のステント本体の具体例としては、例えば特開平9-215753号公報、特開平7-529号公報に開示されているような弾性線材をコイル状に屈曲させて、それを複数接続して円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体；特表平8-502428号公報および特表平7-500272号公報に開示されているような、弾性線材をジグザグ状に屈曲させてそれを複数接続して円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体；特表2000-501328号公報および特開平11-22

1288号公報に開示されているような、弾性線材をへび状平坦リボンの形に曲げて、これをマンドリルにヘリックス状に巻きつけて円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体；特表平10-503676号公報に開示されているような、図1のステント本体とは切欠部の形状が異なり、メアンダー（meander）模様の形状であるメッシュ状の構造をしたステント本体；特表平8-507243号公報に開示されているような、板状部材をコイル状に屈曲させて円筒形状にされた例で隣接するコイル部分間のすき間が切欠部をなすステント本体等が挙げられる。また、特公平4-68939号公報には、弾性板状部材をらせん状に成形して円筒形状にされた例で隣接するらせん部分のすき間が切欠部をなすステント本体、弾性線材を編組して円筒形状にされた例で弾性線材同士のすき間が切欠部をなすステント本体を含む複数の異なる構造を有する円筒形状のステント本体等が例示される。この他、ステント本体は、板バネコイル状、多重螺旋状、異型管状等であってもよい。また、特公平4-68939号公報の図2（a）、（b）には弾性板状部材を渦巻き状に曲げて円筒形状にしたステント本体が記載されているが、このように円筒体の側面に切欠部を有しないが、円筒体の径方向に拡張変形可能に構成された円筒形状のステント本体も本発明のステント本体として使用することができる。これら上記の全ての文献および特許出願は、引用することとて本明細書の一部をなす。

【0024】留置後のステント本体の拡張手段は、特に限定されず、自己拡張型、すなわち細く小さく折り畳んだステント本体を保持している力を除くことで、自らの復元力で半径方向に拡張するタイプののものであってもよく、バルーン拡張型、すなわちステント本体を内側からバルーンを拡張して外力によって半径方向に拡張するタイプののものであってもよい。

【0025】ステント本体の材料としては、高分子材料、金属材料、炭素繊維、セラミックス等が挙げられ、ある程度の剛性と弾性を有するものであれば特に制限はないが、生体適合性を有する材料であることが好ましい。具体的には、高分子材料としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、セルロースアセテート、セルロースナイトレート等のセルロース系ポリマー、ポリテトラフルオロエチレン、テトラフルオロエチレン-エチレン共重合体等の含フッ素ポリマー等が挙げられる。金属材料としては、例えばステンレス鋼、タンタル、チタン、ニッケルチタン合金、タンタルチタン合金、ニッケルアルミニウム合金、インコネル、金、プラチナ、イリジウム、タングステン、コバルト系合金等が挙げられる。ステンレス鋼の中では、最も耐食性が良好であるSUS316Lが好適である。

【0026】ステント本体は、上記例示した材料から、

その適用箇所または拡張手段に応じて適宜選択した材料により好適に形成することができる。例えばステント本体を金属材料で形成した場合、金属材料は強度に優れているため、ステントを病変部に確実に留置することが可能である。ステント本体を高分子材料で形成した場合、高分子材料は柔軟性に優れているため、ステントの病変部への到達性（デリバリー性）という点で優れた効果を発揮する。また、ステントが自己拡張型である場合、元の形状への復元力が必要なことからチタンニッケル等の超弾性合金等が好ましく、バルーン拡張型である場合、拡張後の形状復帰が起こりにくいことが好ましいことからステンレス鋼等が好ましい。また、ステント本体を炭素繊維で作製した場合、高強度で、かつ柔軟性に優れており、しかも生体内での安全性が高いという点で優れた効果を発揮する。ステント本体の大きさは適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。例えば、心臓の冠動脈に用いる場合は、通常拡張前における外径は1.0～3.0mm、長さは5～50mmが好ましい。上記したように、ステント本体が線状部材で構成される場合、ステント本体を多数の切欠部を有するように構成する線状部材の幅方向の長さは、好ましくは0.01～0.5mmであり、より好ましくは0.05～0.2mmである。ステント本体の製造方法は、特に限定されず、ステントの構造および材料に応じて、通常使用される製造方法から適宜選択すればよい。

【0027】本発明のステントでは、上記したステント本体を構成する線状部材2の表面を覆うように生物学的生理活性物質層3が形成されている。ここでステント本体が、上記例示した線状部材以外で構成されるものである場合、ステント本体の構成要素、具体的には板状部材等の表面を覆うように生物学的生理活性物質層3を形成する。生物学的生理活性物質層3は、少なくとも1種類以上の生物学的生理活性物質を含む。生物学的生理活性物質層に含まれる生物学的生理活性物質は、本発明のステントを生体管腔の病変部に留置した際に再狭窄を抑制する効果を有するものであれば特に限定されず、具体的には、例えば抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシinkinase阻害剤、抗血小板薬、血管平滑筋増殖抑制薬、抗炎症剤、生体由来材料、インターフェロン、NO産生促進物質等が挙げられる。

【0028】抗癌剤としては、より具体的には、例えば硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスタン、硫酸ビンデシン、塩酸イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、メトトレキサート、シクロフォスファミド等が好ましい。

【0029】免疫抑制剤としては、より具体的には、例

例えば、シロリムス、タクロリムス水和物、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、塩酸グスベリムス、ミゾリビン等が好ましい。

【0030】抗生物質としては、より具体的には、例えば、マイトマイシンC、塩酸ドキソルビシン、アクチノマイシンD、塩酸ダウノルビシン、塩酸イダルビシン、塩酸ビラルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸エビルビシン、硫酸ペフロマイシン、ジノスタチンシチラマー等が好ましい。

【0031】抗リウマチ剤としては、より具体的には、例えば、金チオリゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、ロベンザリットニナトリウム等が好ましい。

【0032】抗血栓薬としては、より具体的には、例えば、ヘパリン、塩酸チクロピジン、ヒルジン等が好ましい。

【0033】抗高脂血症剤としては、より具体的にはHMG-C o A還元酵素阻害剤やプロブコールが好ましい。そして、HMG-C o A還元酵素阻害剤としては、より具体的には、例えば、セラバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、ニスバスタチン、ビタバスタチン、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンナトリウム等が好ましい。

【0034】ACE阻害剤としては、より具体的には、例えば、塩酸キナプリル、ベリンドプリルエルブミン、トランドラプリル、シラザプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル等が好ましい。

【0035】カルシウム拮抗剤としては、より具体的には、例えば、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベニジピン、ニソルジピン等が好ましい。

【0036】抗アレルギー剤としては、より具体的には、例えば、トラニラストが好ましい。

【0037】レチノイドとしては、より具体的には、例えば、オールトランスレチノイン酸が好ましい。

【0038】抗酸化剤としては、より具体的には、例えば、カテキン類、アントシアニン、プロアントシアニジン、リコピン、 β -カロチン等が好ましい。カテキン類の中では、エビガロカテキンガレートが特に好ましい。

【0039】チロシinkinナーゼ阻害剤としては、より具体的には、例えば、ゲニステイン、チルフォスチン、アーブスタチン等が好ましい。

【0040】抗炎症剤としては、より具体的には、例えば、デキサメタゾン、ブレドニゾン等のステロイドやアスピリンが好ましい。

【0041】生体由来材料としては、より具体的には、例えば、EGF (epidermal growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、HGF (hepatocyte growth factor)、PDGF (platelet derived

growth factor)、BFGF (basic fibroblast growth factor) 等が好ましい。

【0042】生物学的生理活性物質層は、上記例示した生物学的生理活性物質のうち、一種類のみを含んでもよく、または二種類以上の異なる生物学的生理活性物質を含んでもよい。二種類以上の生物学的生理活性物質を含む場合、その組み合わせは上記例示した生物学的生理活性物質から必要に応じて適宜選択すればよい。

【0043】ステント本体を構成する線状部材2の表面に生物学的生理活性物質層3を形成する方法は、ステント本体を構成する線状部材2の表面に均一に生物学的生理活性物質層3を形成することができれば特に限定されず、例えば、生物学的生理活性物質を加熱融解させてステント本体を構成する線状部材2の表面に塗布するか、若しくは加熱融解させた生物学的生理活性物質中にステント本体を浸漬し、その後生物学的生理活性物質を冷却し、固化されることで生物学的生理活性物質層3を形成することができる。また、生物学的生理活性物質を適当な溶媒に溶解させて溶液を作製し、この溶液中にステント本体を浸漬し、その後引き上げて、溶媒を蒸散もしくは他の方法で除去することでステント本体を構成する線状部材2を被覆する方法、あるいはこのような溶液をスプレーを用いてステント本体を構成する線状部材2に噴霧するか、または他の手段でステント本体を構成する線状部材2の表面に塗布し、溶媒を蒸散もしくは他の方法で除去することでステント本体を構成する線状部材2を被覆する方法等が挙げられる。

【0044】なお、ステント本体を構成する線状部材2に対する生物学的生理活性物質の付着力が不足しており、生物学的生理活性物質のみではステント本体を構成する線状部材2の表面に層を形成することができないと考えられる場合、生物学的生理活性物質層3に粘着性を付与する追加成分を溶液に加えることが好ましい。具体的には例えば、生物学的生理活性物質が水溶性であり、かつ分子量1000以下の低分子量物質である場合、追加成分として、例えば単糖、二糖、オリゴ糖等の糖類もしくは水溶性ビタミンなどを溶液に加えることが好ましい。また、生物学的生理活性物質が水溶性であり、かつ分子量1000超の高分子物質である場合は、追加成分として、デキストラン、ヒドロキシエチルセルロースなどを溶液に加えることが好ましい。一方、生物学的生理活性物質が脂溶性である場合、追加成分として、分子量1000以下の低分子量の高級脂肪酸、例えば魚油、植物油、脂溶性ビタミン、例えばビタミンA、ビタミンE等を溶液に加えることが好ましい。

【0045】なお、生物学的生理活性物質を溶解させるのに好適な溶媒が存在し、かつ、生物学的生理活性物質のみでステント本体を構成する線状部材2の表面に層を形成することができるのであれば、生物学的生理活性物

質のみを溶媒に溶解させた溶液に、ステント本体を浸漬して乾燥する方法、あるいは前記溶液をスプレーを用いてステント本体を構成する線状部材2に噴霧して乾燥する方法が最も簡易であり、最も好ましく適用される。

【0046】生物学的生理活性物質層3の量は、ステントの形状および寸法によるが、病変部への到達性（デリバリー性）や血管壁への刺激性などのステント本体の性能を著しく損なわない範囲で、なおかつ生物学的生理活性物質の放出による効果が十分に発揮される範囲で設定される。生物学的生理活性物質層3の量は、好ましくは

0.1~3mg/cm²の範囲である。
【0047】本発明のステントでは、上記した生物学的生理活性物質層3を覆うようにポリマー層4が形成されている。ポリマー層4は、水蒸気または水透過性のポリマー中に、水蒸気または水を吸収した際に膨張する水膨張性物質5が分散されている。

【0048】ポリマー層4を形成するポリマーは、水蒸気または水透過性で、ポリマー層4中に分散された水膨張性物質5が水蒸気または水を吸収して膨張した際に、ひび割れ6が入るポリマーであり、具体的には以下の条件を満足するポリマーである。

- ・含水率：10%未満（35℃）
- ・透湿係数： 10^{-7} [cm³ (STP) (cm·s·cmHg)⁻¹] 以上
- ・引張り強度：30MPa以下
- ・引き裂き強度：100kg/cm以下

【0049】ポリマー層を形成するポリマーは、上記の条件を満足する限り特に限定されない。但し、体内に留置されるステントに使用されるため生体安定性が高く、ステントが留置される組織に対して低刺激性であることが好ましい。このようなポリマーとしては、具体的には例えば上記の条件を満足することを条件として、シリコーンエラストマーに代表されるシリコーン系ポリマー、セルロース系ポリマー、ポリウレタン、ポリエステル、エチレン酢酸ビニル共重合体（EVA）に代表されるビニル系ポリマー、アクリル系ポリマー、熱可塑性エラストマー等が挙げられる。中でも好ましく用いられるのはシリコーンエラストマーまたはEVAである。

【0050】シリコーンエラストマーは、主としてジアルキルポリシロキサンからなるエラストマー組成物を広く含み、直鎖のもの以外に分枝を有してもよく、ビニル基を含有するものやアルキル基の一部が水素原子に置換されたものや、アミノ変性若しくはハロゲン変性されたものであってもよい。ただし、ジアルキルポリシロキサンを構成するアルキル基の90%以上はメチル基である。また、硬化前のシリコーンエラストマーの粘度は、500cps以上であり、硬化後のシリコーンエラストマーの硬さは、20~80 Durometer Hardness, shore Aである。なお、ポリマー層を形成する際の作業性から、二液型のシリコーンエ

ストマーが好ましい。上記した条件を満足するシリコーンエラストマーは、市販品を用いてもよく、例えば、DOW CORNING社の商品名SILATIC、Nusil社の商品名SILICONE Elastmer (MED-4211) が好適なシリコーンエラストマーとして例示することができる。EVAは、含有するエチレンと酢酸ビニルの重量比が、60:40~95:5であり、メルトフローレート（MFR）が1~60g/10minである。最も好ましいのは、上記したシリコーンエラストマーである。

【0051】上記のポリマーは、本発明の目的を阻害しない範囲で可塑剤、フィラー等の成分を含んでいてもよい。

【0052】生物学的生理活性物質層3の表面をポリマー層4で覆う方法、およびポリマー層4中に水膨張性物質5を分散させる方法は、生物学的生理活性物質層3をポリマー層で完全に被覆することができ、かつポリマー層4中に水膨張性物質5を均一に分散できれば特に限定されない。例えば、ポリマーと水膨張性物質5を溶媒に溶解させて溶液を作製し、予め生物学的生理活性物質層3を設けたステント本体をこの溶液に浸漬して乾燥する方法、あるいは予め生物学的生理活性物質層3を設けたステント本体を構成する線状部材2に、スプレーを用いて前記溶液を噴霧して乾燥する方法等が挙げられる。

【0053】ポリマー層4の厚さは、生物学的生理活性物質層3と同様、病変部への到達性（デリバリー性）や血管壁への刺激性などステント本体の性能を著しく損なわない範囲で設定する。ポリマー層4の厚さは、好ましくは1~75μm、更に好ましくは10~50μm、最も好ましくは20~30μmの範囲である。ポリマー層4の厚さが1μm未満の場合、ポリマー層中に分散される膨張性物質5の粒径がポリマー層の厚さよりも大きくなり、生物学的生理活性物質層3を完全に覆う被覆膜としての機能を果たせないおそれがある。一方、ポリマー層4の厚さが75μm超であると、ステント1自体の外径が大きくなり過ぎ、ステントの到達性（デリバリー性）、特に病変部への到達性（デリバリー性）に支障をきたすおそれがある。

【0054】水膨張性物質5は、水蒸気または水を吸収することにより膨張する物質であって、なおかつ血液等の体液中に溶出しても医学的に安全なものであれば特に限定されず、高分子量物質であってもよく、また低分子量物質であってもよい。しかしながら、ポリアクリル酸金属キレート等の高分子量の高吸水性微粒子を水膨張性物質として使用した場合、体液中に溶出した際に蓄積される恐れがあり、このような問題がない、分子量1000以下の低分子量物質を使用することが好ましい。ここで低分子量物質としては、ポリマー層4中に分散させることが容易な分子量1000以下の低分子量の塩（ここで言う低分子の塩とは、酸と塩基の中和から導かれるイ

オン化合物である)が好ましい。そして低分子量の塩としては、生体に対して刺激性が低いという点で、生体内に存在する塩であることがさらに好ましく、例えば、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびアミノ酸のナトリウム塩、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸一水素カリウム、乳酸カリウム、酢酸カリウムおよびアミノ酸のカリウム塩、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウムおよびアミノ酸のマグネシウム塩等が挙げられる。そして、ポリマー層4内での膨張と浸透圧、生体内の管腔への溶出を考慮すると、分子量がより低く、かつ生体内存在率が高い塩化ナトリウムが最も好ましい。

【0055】水膨張性物質5は、ポリマー層4を形成するポリマーの質量に対して0.01~10質量%の濃度で存在することが好ましく、0.05~5質量%が更に好ましく、0.1~2.5質量%が最も好ましい。水膨張性物質5の濃度が、ポリマー層4を形成するポリマーの質量に対して10質量%超であると、水膨張性物質が水または水蒸気を吸収して膨張した際に、ポリマー層4に過度のひび割れが生じてしまい、生物学的生理活性物質の放出速度を制御するのが困難になる可能性がある。また、低分子の塩の濃度が0.01質量%未満であるとポリマー層4内に形成されるひび割れが不十分であり、生物学的生理活性物質を徐放性コーティングの外部に放出することができない可能性がある。

【0056】ポリマー層4への添加時の水膨張性物質5の粒径は、ポリマー層4の外面の平滑性を失うことがなく、なおかつポリマー層4にひび割れが生じるサイズであれば特に限定されないが、先述したポリマー層4の厚みを考慮すると、好ましくは1~50 μm 、更に好ましくは3~30 μm 、最も好ましいのは5~30 μm の範囲である。

【0057】なお、ポリマー層4を形成するポリマーと水膨張性物質5の選択は、水膨張性物質5が水または水蒸気を吸収して膨張した際に、ポリマーにひび割れが入るのであればいずれの組み合わせであってもよいが、好ましい組み合わせとして、水膨張性物質として、粒径5~30 μm の塩化ナトリウムが、上記したシリコーンエラストマー中に、0.1~2.5質量%の濃度で分散されている。

【0058】次に、徐放性コーティングから外部への生物学的生理活性物質の放出機構について説明する。

【0059】ステント1が病変部に留置された後、まずは生体内の管腔に存在する水蒸気または水がポリマー層4内に侵入する。なお、ここで言う水蒸気とは、生体内の管腔に存在する血液等の体液が気化されたものである。そしてポリマー層4に侵入した水蒸気もしくは水は、ポリマー層4に含有されている水膨張性物質5に捕

ラップした水膨張性物質5は、水または水蒸気を吸収して膨張するため、図4に示すように、膨張性物質5はポリマー層4中で体積が増加した状態となる。

【0060】そしてポリマー層4を形成するポリマーには、水膨張性物質5の膨張力が連続的に加わり続け、やがてポリマーは部分的に破断を起こして、図5に示すように、ポリマー層4にひび割れ6が発生する。図5に示すように、ひび割れ6は、ポリマー層4中の複数個所で発生し、ポリマーには、水膨張性物質5の膨張力がさらに加わり続けることにより、ひび割れ6同士がつながってネットワークが形成され、最終的には、このネットワークがポリマー層4を貫通して、生物学的生理活性物質が通過可能な通路が形成されたと考えられる。

【0061】その後、管腔内に存在する体液等の液体が、この通路を通じて生物学的生理活性物質層3に接触し、生物学的生理活性物質が該液体中に溶出される。これは生物学的生理活性物質の特性、すなわち水溶性であるか、または脂溶性であるかといったことには影響されない。その理由は、血液等の体液の大部分が水で形成されていることに加えて、脂性成分を含んでいるからである。そして、この溶出された生物学的生理活性物質は、ポリマー層4に形成された通路を通過して、徐放性コーティングの外部に放出されたと考える。水膨張性物質5が塩化ナトリウム等の低分子量の塩である場合、該塩は体液等の液体によって溶解し、通路を通じて徐放性コーティングの外部に放出されて、水膨張性物質5が存在していた場所は空孔となり、上記した通路の一部を形成する。

【0062】上述のように、本発明のステント1は、生体内に挿入して血液等の体液と接触するまでは、生物学的生理活性物質層3とステント1の表面(ポリマー層4の表面)との間を連通する通路が存在しない。そして、管腔の病変部に留置して体液と接触した時点で、初めてポリマー層4に通路が形成される。従って、生物学的生理活性物質を短期間(ステント1を病変部に留置した後、数日内)で急激に放出することがなく、長期間(ステント1を病変部に留置した後、数週間から数ヶ月)にわたって少しずつ放出することが可能である。また、生体内に挿入する前に、ステント1から生物学的生理活性物質が放出されることもない。

【0063】また、本発明のステント1は、ポリマー層4と生物学的生理活性物質層3が別の層に分かれているため、ポリマーの作用による生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こるという問題もない。従って、生物学的生理活性物質は、ステント1から放出されるまで、ステント本体を構成する線状部材2に安定した状態で担持させることが可能である。また、ポリマーと生物学的生理活性物質の組み合わせが限定されることもない。

【0064】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に具体的に説

明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0065】（実施例1）図1に示す外径1.8mm、長さ30mmの円筒形状で、略菱形の切り欠き部を有するステント本体（材質：SUS316L）を構成する線状部材（幅0.1mm）の外表面に、生物学的生理活性物質として抗癌剤である硫酸ビンクリスチン、（以下、「RVC」とする）をジクロロメタン中に溶解させた溶液（RVC濃度10wt%）を、ハンドスプレー（HP-C I WATA製）により噴霧し、約2mgのRVCがステント本体を構成する線状部材の外表面に塗布されていることを確認した。溶媒であるジクロロメタンを完全に揮発させて、ステント本体の表面に生物学的生理活性物質層（RVC層）を形成した。次に主剤10gに対して硬化剤1gを加えた二液性シリコンエラストマー（MED-4211NUSIL製）をヘキサン89g中に分散させたシリコンエラストマー溶液（シリコンエラストマー濃度10wt%）に、シリコンエラストマーの主剤および硬化剤と、塩化ナトリウムとの合計重量に対する濃度が2.5wt%になるように塩化ナトリウム微粉末（粒径30μm以下）を添加し、この溶液をハンドスプレー（HP-C I WATA製）により噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、60℃のオープン中で24時間加熱硬化させ、ポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均50μmであった。そして、このステントについて生物学的生理活性物質（RVC）放出量の測定を行った。測定は、得られたステントを50mlのリン酸緩衝液（pH7.0）中に浸漬した後、その溶液を37℃の恒温槽中に放置し、所定時間毎に上記リン酸緩衝液を採取して、RVC放出量を測定した。採取したリン酸緩衝液中に含まれるRVCの量、すなわちステントから放出されたRVCの量は、分光光度計（UV-2400PC Shimadzu製）を用いて波長298nmの部分の吸光度を測定し、予め作成しておいた検量線を用いて算出した。結果を表1に示す。なお、表1におけるRVCの放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したRVCの量に対する割合（%）で示している。表1より、時間（日）の経過とともに、放出されたRVCの量が増えていることが確認された。また、短期間で急激にRVCが放出される現象（初期バースト）も見られず、約4週間にわたってRVCが少しずつ放出されていることが確認された。実施例1のステントについて、リン酸緩衝液浸漬後のポリマー層の表面を撮影した電子顕微鏡写真を撮影した。図6はリン酸緩衝液浸漬24時間後のポリマー層を正面電子顕微鏡写真（1000倍）であり、ポリマー層中に空孔が形成されていることが確認できる。図7はリン酸緩衝液浸漬後のポリマー層の断面の電子顕微鏡写真（1500倍）であり、ポリマー層中に空孔を中心としたひび割れが形成されていることが示されている。この浸漬後のポリマー層

中における空孔およびひび割れの存在は、上記した徐放性コーティングからの生物学的生理活性物質の放出機構における水膨張性物質の膨張によるポリマー層でのひび割れの発生およびそれによるポリマー層を貫通する通路の形成を証明している。

【0066】（実施例2）実施例1と同一のステント本体を構成する線状部材の外表面に、RVCをジクロロメタンに溶解させた溶液（RVC濃度10wt%）を、ハンドスプレーにより噴霧し、約2mgのRVCがステント本体を構成する線状部材の外表面に塗布されていることを確認した。溶媒であるジクロロメタンを完全に揮発させて生物学的生理活性物質層を形成した。その後主剤10gに対して硬化剤1gを加えたMED-4211をヘキサン89g中に分散させた溶液（シリコンエラストマー濃度10wt%）に、シリコンエラストマーの主剤および硬化剤の重量と、塩化ナトリウムの重量との合計重量に対する濃度が1.0wt%になるように塩化ナトリウムの微粉末（粒径30μm以下）を添加し、得られた溶液をハンドスプレーにより噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、60℃のオープン中で24時間加熱硬化させてポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均50μmであった。そして、得られたステントについて生物学的生理活性物質（RVC）放出量の測定を行った。なお、測定は実施例1と同様の方法で行った。結果を表1に示す。実施例1と同様、RVCの放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したRVCの量に対する割合（%）で示している。表1より、時間（日）の経過とともに、放出されたRVCの量が増えていることが確認された。また、短期間で急激にRVCが放出される現象（初期バースト）も見られず、約4週間にわたってRVCが少しずつ放出されていることが確認された。

【0067】（比較例1）実施例1と同一のステント本体を構成する線状部材の外表面に、RVCをジクロロメタンに溶解させた溶液（RVC濃度10wt%）を、ハンドスプレーにより噴霧し、約2mgのRVCがステント本体を構成する線状部材の外表面に塗布されていることを確認した。溶媒であるジクロロメタンを完全に揮発させて生物学的生理活性物質層を形成した後、主剤10gに対して硬化剤1gを加えたMED-4211をヘキサン89g中に分散させた溶液（シリコンエラストマー濃度10wt%）をハンドスプレーにより噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、60℃のオープン中で24時間加熱硬化させてポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均50μmであった。そして、得られたステントについて生物学的生理活性物質（RVC）放出量の測定を行った。なお、測定は実施例1と同様の方法で行った。結果を表1に示す。実施例1と同様、RVCの

放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したRVCの量に対する割合(%)で示している。表1より、ポリマー層中に塩化ナトリウムを含有していない系では、RVCがほとんど放出されていないことが確認された。比較例1のステントについて、リン酸緩衝液浸漬24時間後のポリマー層の電子顕微鏡写真(1000倍)を撮影した。図8は、リン酸緩衝液浸漬後のポリマー層の表面を撮影した正面電子顕微鏡写真であり、図6と比較すると、ポリマー層中に空孔が存在しないことが確認できる。図9は、リン酸緩衝液浸漬後のポリマー層の断面の電子顕微鏡写真(2500倍)であり、図7と比較すると、ポリマー層には空孔およびひび割れが存在していないことが確認できる。

【0068】(実施例3) 実施例1と同じステント本体を構成する線状部材の外表面に、抗酸化剤であるポリフェノールのエビガロカテキンゲレート(以下、「EGCG」とする)をエタノールに溶解させた溶液(EGCG濃度10wt%)を、ハンドスプレーにより噴霧し、約2mgのEGCGがステント本体を構成する線状部材の外表面に塗布されていることを確認し、溶媒であるエタノールを完全に揮発させて生物学的生理活性物質層を形成した。その後、主剤10gに対して硬化剤1gを添加したMED-4211をヘキサン89g中に分散させた溶液(シリコーンエラストマー濃度10wt%)に、シリコーンエラストマーの主剤および硬化剤の重量と塩化ナトリウムの重量との合計重量に対する濃度が2.5wt%になるように塩化ナトリウム微粉末(粒径30μm以下)を添加した溶液をハンドスプレーにより噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、60℃のオーブン中で24時間加熱硬化させてポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均50μmであった。そして、得られたステントについて生物学的生理活性物質(EGCG)放出量の測定を行った。測定は、上記ステントを50mlのリン酸緩衝液(pH7.0)中に浸漬した後、その溶液を37℃の恒温槽中に放置し、所定時間毎に上記リン酸緩衝液を採取して、EGCG放出量を測定した。採取したリン酸緩衝液中に含まれるEGCGの量、すなわち上記ステントから放出されたEGCGの量は、分光光度計を用いて波長275nm部分の吸光度を測定し、予め作成した検量線より算出した。結果を表2に示す。なお、表2におけるEGCGの放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したEGCGの量に対する割合(%)で示している。表2より、時間(日)の経過とともに、放出されたEGCGの量が増えていることが確認された。また、短期間で急激にEGCGが放出される現象(初期バースト)も見られず、約4週間にわたってEGCGが少しずつ放出されていることが確認された。

【0069】(比較例2) 実施例1と同一のステント本体を構成する線状部材の外表面に、EGCGをエタノール

ルに溶解させた溶液(EGCGの濃度10wt%)を、ハンドスプレーにより噴霧し、約2mgのEGCGがステント本体を構成する線状部材の外表面に塗布されていることを確認し、溶媒のエタノールを完全に揮発させて生物学的生理活性物質層を形成した。その後、主剤10gに対して硬化剤1gを加えたMED-4211をヘキサン89g中に分散させた溶液(シリコーンエラストマー濃度10wt%)をハンドスプレーにより噴霧した。ポリマー層が生物学的生理活性物質層を完全に覆ったことを確認した後、60℃のオーブン中で24時間加熱硬化させてポリマー層を形成した。加熱硬化後のポリマー層の厚さは平均50μmであった。そして、この加熱硬化させたステントについて生物学的生理活性物質(EGCG)放出量の測定を行った。なお、測定は実施例3と同様の方法で行った。結果を表2に示す。実施例3と同様、EGCGの放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したEGCGの量に対する割合(%)で示している。表2より、ポリマー層中に塩化ナトリウムを含有していない系では、EGCGがほとんど放出されていないことが確認された。

【0070】

表1 RVCの放出量

時間(日)	実施例1	実施例2	比較例1
1	3.0		
3			5.0
4		5.9	
5	17.8		
6			4.6
11	48.0	32.8	4.6
14	57.7		
16		38.9	
18			5.2
20		43.3	
24		48.2	
28	78.3		
31		52.5	

40 RVCの放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したRVCの量に対する割合(%)で示している。

【0071】

表2 EGCの放出量

時間(日)	実施例3	比較例2
1		
3	2.5	1.5
8	6.1	
13	28.7	1.5
17	47.0	
21	75.4	1.8
28	78.7	

EGCの放出量は、ステント本体を構成する線状部材に塗布したEGCの量に対する割合(%)で示している。

【0072】

【発明の効果】以上述べたように本発明は、生体内の管腔に留置するためのステントであって、ステント本体と、ステント本体表面に形成させた徐放性コーティングとで構成され、徐放性コーティングは、ステント本体を構成する線状部材の表面に設けられた少なくとも一種の生物学的生理活性物質を含む生物学的生理活性物質層と、生物学的生理活性物質層上に、生物学的生理活性物質層を覆うように形成されたポリマー層よりなり、ポリマー層は水蒸気または水透過性のポリマーと、ポリマー中に分散され、水蒸気または水を吸収した際に膨張する水膨張性物質を含み、ポリマー層は、水膨張性物質が水蒸気または水を吸収して膨張した時にひび割れが生じ、それにより生物学的生理活性物質層中の生物学的生理活性物質がポリマー層を通過して、徐放性コーティングの外部に放出されることを特徴とするため、生物学的生理活性物質の分解、劣化が起こることがなく、安定した状態でステント本体に担持させることが可能である。そして、病変部に留置した後、生物学的生理活性物質が短期間で急激に放出されることがなく、徐放、すなわち長期間にわたって少しずつ放出される。

【0073】なお、ステント本体が金属材料で形成されている場合、金属材料は強度に優れているため、ステントを病変部に確実に留置することが可能である。

【0074】なお、ステント本体が高分子材料で形成されている場合、高分子材料は柔軟性に優れているため、ステントの病変部への到達性(デリバリー性)という点で優れた効果を発揮する。

【0075】なお、生物学的生理活性物質層が、生物学的生理活性物質のみにより形成されている場合、簡易な方法で生物学的生理活性物質層を設けることが可能である。

【0076】なお、生物学的生理活性物質のみでは、ステント本体を構成する線状部材の表面への付着力が十分ではない場合は、生物学的生理活性物質層に粘着性を付

与する追加成分を混合することで生物学的生理活性物質のステント本体を構成する線状部材への付着力を向上させることが可能である。

【0077】なお、生物学的生理活性物質は、抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質、抗リウマチ剤、抗血栓薬、抗高脂血症薬、ACE阻害剤、カルシウム拮抗剤、インテグリン阻害薬、抗アレルギー剤、抗酸化剤、GPIIb/IIIa拮抗薬、レチノイド、フラボノイド、カロチノイド、脂質改善薬、DNA合成阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗血小板薬、血管平滑筋増殖抑制薬、抗炎症剤、生体由来材料、インターフェロン、NO産生促進物質の少なくとも1種類であることにより、ステントを留置した部位の再狭窄を抑制することが可能である。

【0078】なお、ポリマー層を形成するポリマーは、シリコーン系ポリマー、セルロース系ポリマー、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル系ポリマー、アクリル系ポリマー、熱可塑性エラストマーのいずれかであることにより、生体内に対して特に優れた安全性を示す。

【0079】また、水膨張性物質は、分子量1000以下の低分子の塩であることにより、ポリマー層中に分散させることが容易である。

【0080】さらに、低分子の塩は、生体内に存在する塩であることにより、生体に対する刺激性が低いため、安全性が高い。

【0081】さらに、低分子の塩は、塩化ナトリウムであることにより、塩化ナトリウムの生体内存在率が高いため、さらに安全性が高まる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のステントの一種態を示す側面図である。

【図2】 図1の線A-Aに沿って切断した拡大横断面図である。

【図3】 図1の線B-Bに沿って切断した部分拡大縦断面図である。

【図4】 図3のステントについて、水膨張性物質が膨張した状態を示す部分拡大縦断面図である。

【図5】 図3のステントについて、ポリマー層にひび割れが生じた状態を示す部分拡大縦断面図である。

【図6】 実施例1のステントをリン酸緩衝液に浸漬した後のポリマー層の表面を撮影したポリマー層の正面電子顕微鏡写真(1000倍)である。

【図7】 実施例1のステントをリン酸緩衝液に浸漬した後のポリマー層の断面の電子顕微鏡写真(1500倍)である。

【図8】 比較例1のステントをリン酸緩衝液に浸漬した後のポリマー層の表面を撮影したポリマー層の正面電子顕微鏡写真(1000倍)である。

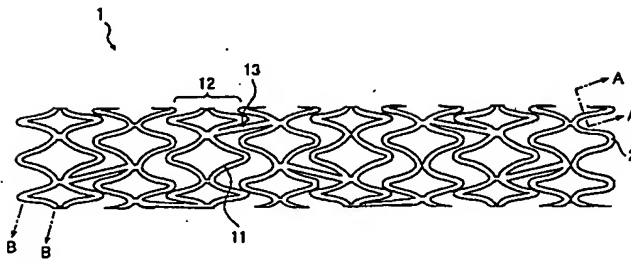
【図9】 比較例1のステントをリン酸緩衝液に浸漬した後のポリマー層の断面の電子顕微鏡写真(2500倍)である。

【符号の説明】

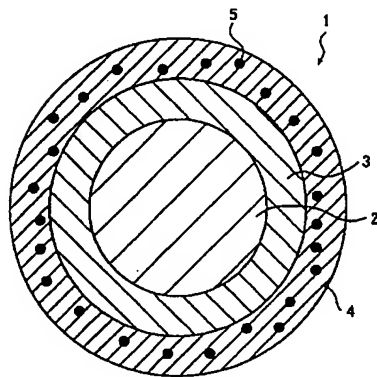
- 1 ステント（ステント本体）
 2 線状部材
 3 生物学的生理活性物質層
 4 ポリマー層

- * 5 水膨張性物質
 6 ひび割れ
 11 略菱形の要素
 12 環状ユニット
 * 13 弾性部材

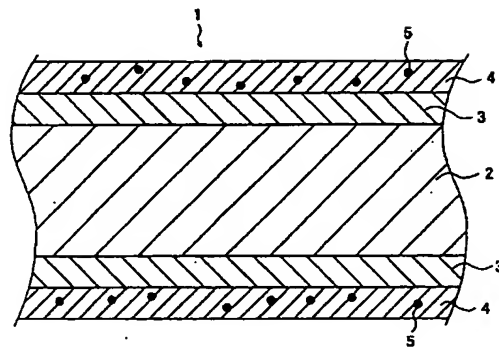
【図1】



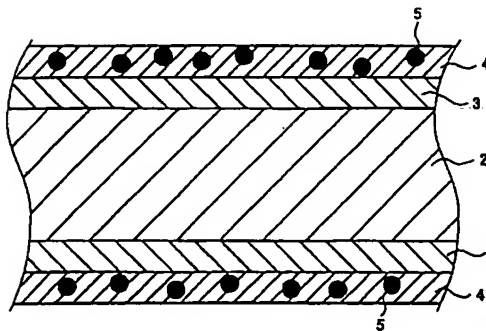
【図2】



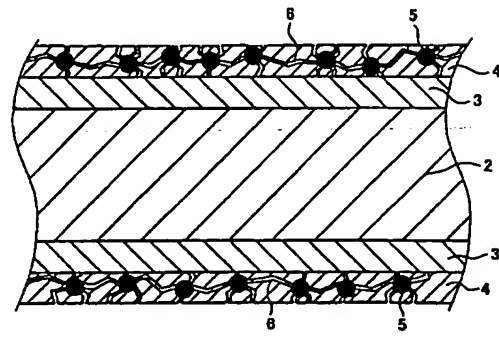
【図3】



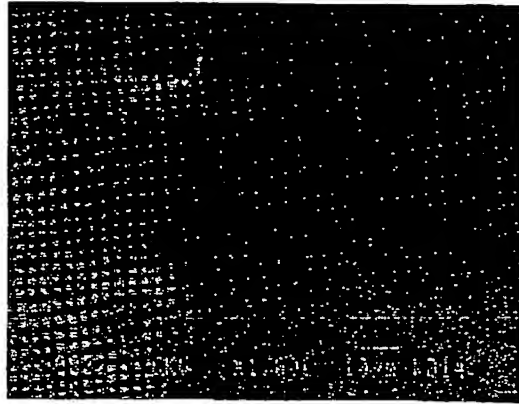
【図4】



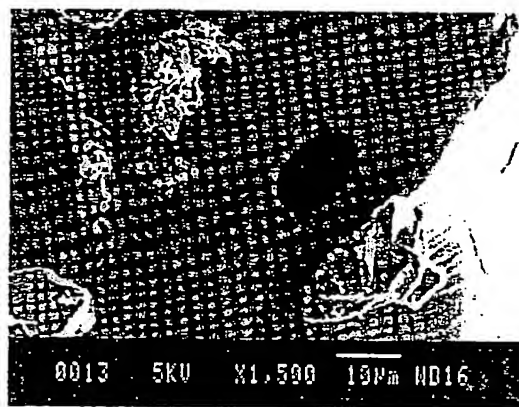
【図5】



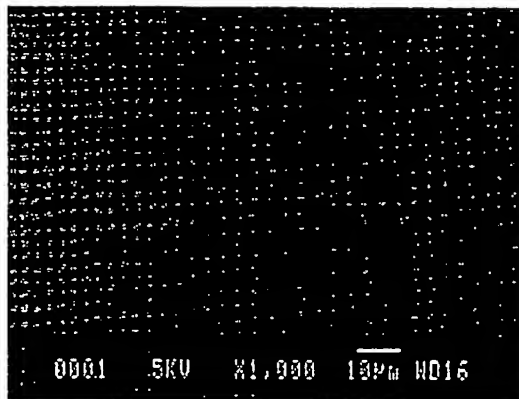
【図6】



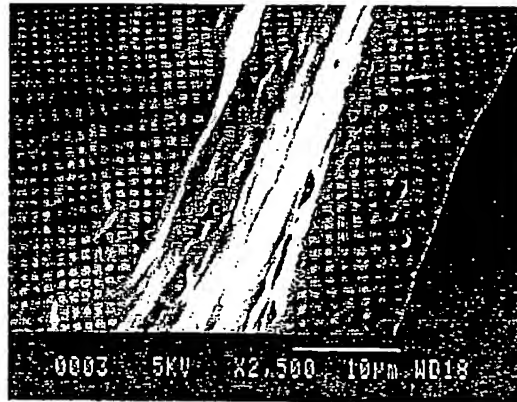
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4C167 AA44 AA45 AA47 AA49 AA50
AA53 AA54 AA55 BB03 BB06
BB13 BB15 BB16 CC04 CC09
CC20 CC21 CC22 DD01 EE08
FF05 GG04 GG06 GG08 GG16
GG21 GG22 GG23 GG24 GG26
GG33 GG42 HH08

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.